

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **07215893 A**

(43) Date of publication of application: **15.08.95**

(51) Int. Cl

A61K 38/21

A61K 38/21

(21) Application number: **06012631**

(22) Date of filing: **04.02.94**

(71) Applicant: **MORII HIROYO SUMITOMO
PHARMACEUT CO LTD**

(72) Inventor: **MORII HIROYO
NISHIZAWA YOSHINORI**

(54) BONE QUANTITY INCREASING AGENT

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a bone quantity increasing agent useful for treatment of a metabolic bone disease caused by the reduction of a bone mineral, such as osteoporosis, etc.

CONSTITUTION: This bone quantity increasing agent contains an interferon(IFN), preferably a natural source IFN, especially an IFN- α . Although the IFN acts suppressively to a bone resorption, it does not act suppressively to a bone formation, in consequence, the bone quantity is increased, and the increase in the bone quantity is maintained after completion of the administration. The IFN can be used alone

or in combination with the other bone quantity increasing agents and suppressing agents for bone resorption enhancing factor, and its daily dosage is generally in a range of 1-20 million IU, specifically 100-10000 thousand IU.

COPYRIGHT: (C)1995,JPO

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-215893

(43)公開日 平成7年(1995)8月15日

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 38/21	ADD			
	AB J		A 6 1 K 37/ 66	ADD G
				AB J

審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全 5 頁)

(21)出願番号	特願平6-12631	(71)出願人	594023939 森井 浩世 大阪市阿倍野区旭町1丁目5番7号 大阪 市立大学医学部内
(22)出願日	平成6年(1994)2月4日	(71)出願人	000183370 住友製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号
		(72)発明者	森井 浩世 大阪市阿倍野区旭町1丁目5番7号 大阪 市立大学医学部内
		(72)発明者	西沢 良記 大阪市阿倍野区旭町1丁目5番7号 大阪 市立大学医学部内
		(74)代理人	弁理士 高島 一

(54)【発明の名称】 骨量増加剤

(57)【要約】

【構成】 インターフェロン (I F N) を含有する骨量増加剤。

【効果】 本発明の骨量増加剤は、骨吸収に対して抑制的に作用するにもかかわらず、骨形成に対して抑制的に作用せず、結果的に骨量が増加する。また、投与終了後も骨量の増加が維持されるので、骨塩減少によって生じる骨粗鬆症などの代謝性骨疾患の治療用として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 インターフェロンを含有する骨量増加剤。

【請求項2】 インターフェロンが、天然由来である請求項1記載の骨量増加剤。

【請求項3】 インターフェロンが、 α 型インターフェロンである請求項1または2記載の骨量増加剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規な骨量増加剤に関する。さらに詳しくは、インターフェロンを有効成分として含有する骨量増加剤に関する。

【0002】

【従来の技術】インターフェロン（以下「IFN」という。）は、ウイルス感染を始めとする様々な要因で産生される物質であり、抗ウイルス作用、抗腫瘍作用、免疫調整作用などの生物活性を有するサイトカインの一種である。IFNには、 α 型、 β 型、 γ 型がある。

【0003】 γ 型IFN（以下「IFN- γ 」という。）は、骨吸収促進因子に対する抑制作用があり、ビタミンDによる破骨細胞前駆細胞誘導作用を抑制する

〔Gowen Met al., J. Bone Mineral Res., 1, 469(1986) 参照〕。また、 α 型インターフェロン（以下「IFN- α 」という。）にも、破骨細胞様細胞の形成抑制作用が認められ、IFN- γ に比べて1/10～1/100の低濃度で破骨細胞形成を抑制することが知られている

〔Kurihara N et al., J. Interferon Res., 10, 541(1990)、辰巳順一ほか、炎症, 11, 567(1991)、穴井恭一ほか、骨代謝学会雑誌抄録, p.238(1991) 参照〕。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、ヒトの骨芽細胞に対するIFNの作用、骨代謝や骨塩量（骨塩密度）、ひいては骨量増加に対するIFNの作用については、何ら知られていない。

【0005】本発明は、優れた骨塩増加作用を有する骨量増加剤を提供することを目的とする。すなわち、本発明は、骨塩減少によって生じる骨粗鬆症などの代謝性骨疾患の治療剤を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、IFNの投与により、顕著に骨塩量（骨塩密度）が増加し、ひいては骨量が増加することを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明はIFNを含有する骨量増加剤である。

【0007】本発明で用いられるIFNとしては、天然

IFN- α

ヒト血清アルブミン

トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン

アミノ酢酸

生理食塩水

6,000万IU

15mg

12.2mg

7.6mg

適量

由来のもの、または遺伝子組換えによるもののいずれをも用いることができるが、天然由来のIFNを好適なものとして用いることができる。また、 α 型、 β 型、 γ 型のいずれをも用いることができるが、IFN- α を好適なものとして用いることができる。

【0008】本発明の骨量増加剤において、IFNは単独で使用してもよく、また他の骨量増加剤、骨吸収促進因子抑制剤などと組み合わせて使用してもよい。組合せ方としては、例えば、合剤の形態でもよく、また単剤よりなる製剤を併用的に使用してもよい。

【0009】本発明の骨量増加剤は、経口的または非経口的に投与可能であり、例えば注射剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、トローチ剤、散剤、液剤などの形態に調製され、その投与形態に適した薬理的に許容される媒体を含んでいてもよい。注射剤の場合には、pH緩衝剤、防腐剤、安定化剤、可溶化剤、滅菌等張食塩水、局所麻酔剤などが一般的に用いられる。また、製剤化は、公知の注射剤または点滴剤の処方に準じて行われ、例えばトリスグリシンバッファーなどの緩衝剤を用いることができる。

【0010】本発明で用いられるIFNの投与量としては、その症状に応じた量を使用することが望ましく、一般には100 国際単位（以下「IU」という。）/日から2,000 万IU/日程度を用いることが可能である。好ましくは、1万IU/日から1,000 万IU/日、さらに好ましくは10万IU/日から1,000 万IU/日を用いることが望ましい。

【0011】投与期間としては、一般的には効果が認められるまで投与することが望ましく、好ましくは2週間～12週間である。また、その投与期間内に連続投与または間欠投与のいずれの態様も可能であり、適宜それらを組み合わせることができる。

【0012】本発明の骨量増加剤の投与方法としては、通常公知の態様が可能であり、注射剤の場合には、筋注、静注または皮下注にて一般的に投与される。また、IFNの徐放性製剤化を行って投与することも可能である。例えば、本発明の骨量増加剤をフィルム状として、口中で徐々に溶解または崩壊させて、口腔、咽頭などに適用することも可能である。

【0013】

【実施例】以下、本発明をより詳細に説明するために実施例および実験例を挙げるが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

【0014】実施例1

【0015】上記の混合液をメンブランフィルターで濾過後、再び除菌濾過を行い、その濾過液を無菌的にバイアルに1mlずつ分注し、窒素ガスを充填した後、密封し

IFN- α
2%アテロコラーゲン水溶液
10%ゼラチン水溶液
ブドウ糖
グリセリン

【0017】上記の混合液をプラスチック製シャーレに入れ、7日間室温で静置して得られた乾燥品を幅10mmの寸法に切断し、単位製剤当たり1,000 IUのIFN- α を含有するフィルム状経口製剤を得た。

【0018】実験例1

骨塩量（骨塩密度）に対するIFNの効果

【0019】1. 投与群

14名（平均年齢 60 ± 2 歳）に天然由来のIFN- α 〔商品名：スミフェロン（登録商標）、住友製薬社製〕を投与した。なお、被験者は、いずれも肝臓生検にてC型慢性活動性肝炎と診断されていた。

【0020】2. 投与方法

IFN- α の600万単位を2週間連日投与し、以降10週間は週3回の割合で投与した。

【0021】3. 実験と結果

投与前および投与開始12週間後に、骨量の指標とされる第3腰椎の骨塩量を2波長X線DXA（XR-30）にて測定した。なお、一部の被験者（9名）に対しては、

全量 10ml

て筋肉内注射剤を得た。なお、IFN- α の1万IUは、100 ngに相当する。

【0016】実施例2

12万IU

18g

6g

0.36g

0.36g

10 投与開始24週間後にも測定した。一部の被験者（9名）における骨塩量をそれぞれの骨面積で除した値（骨塩密度）の平均値と標準偏差値とを図1に示す。なお、第3腰椎の骨面積は、統計学的に有意な変動は認められなかった。

【0022】第3腰椎の骨塩密度は有意に増加し、投与前の $0.924 \pm 0.074 \text{ g/cm}^2$ （特にことわりのない限り、以下においては平均値と標準偏差値とを示す。 $N=9$, $p<0.05$, 分散分析法）から投与開始12週間後には $0.956 \pm 0.072 \text{ g/cm}^2$ （ $N=9$, $p<0.05$ ）となった。また、投与終了12週間後（投与開始24週間後）でも、 $0.957 \pm 0.071 \text{ g/cm}^2$ （ $N=9$, $p<0.05$ ）と投与前の値よりも高値であり、投与開始12週間後とほぼ同程度の骨塩密度を維持した。投与開始12週間後および24週間後の平均骨塩密度の増加率を表1に示す。

【0023】

【表1】

被 験 者	12週間後の増加率（％）	24週間後の増加率（％）
A	-1.20	+3.74
B	+3.92	+1.00
C	+3.25	+7.69
D	+1.08	+3.55
E	+3.66	+2.26
F	+3.19	+4.52
G	+5.67	+4.29
H	+13.33	+7.15
I	+1.09	+0.93
J	+4.88	
K	+4.38	
L	+3.39	
M	+3.26	
N	+2.33	
平均 \pm S.D.	+3.73 \pm 3.27	+3.90 \pm 2.39

【0024】投与開始12週間後の平均骨塩密度の増加率は、 $3.7 \pm 0.9\%$ （ $N=14$, 標準偏差値=3.3）であり、短期間で顕著に骨量が増加した。さらに、投与終了12週間後（投与開始24週間後）の増加率は、 $3.9 \pm 0.8\%$ （ $N=9$, 標準偏差値=2.4）と極めて顕著なものである。なお、平均骨塩密度の増加率は、投与前の骨代謝状態、年齢または肝炎の程度との間に関連性が認められなかった。

【0025】実験例2

骨グラ蛋白（オステカルシンともいう。以下「BGP」という。）に対するIFNの効果

【0026】1. 投与群と投与方法

実験例1の14名の他に、さらに2名に対して、実験例1で用いた天然由来のIFN- α を投与した。投与方法は、実験例1と同じである。

【0027】2. 実験と結果

投与前および投与開始12週間後に、骨形成の指標とされる血中のBGPの値を測定した。BGPの平均値と標準偏差値とを図2に示す。

【0028】BGPについては、IFN- α 投与による統計学的に有意な差は認められず、投与開始12週間後においても、投与前の値とほぼ同じであった。

【0029】実験例3

尿中デオキシピリジノリン（以下「DPYR」という。）量に対するIFNの効果

【0030】実験例1の14名のうちの7名について、投与前および投与開始12週間後に、骨吸収の指標とされるDPYR量を測定し、同時に測定される尿中クレアチニン（以下「Cre」という。）量で除して、Cre量1 μmol 当たりの値を求めた。その平均値と標準偏差値とを図3に示す。

【0031】Cre量1 μmol 当たりのDPYR量は、徐々に減少傾向を示し、投与前の $6.4 \pm 1.2 \text{ p mol} / \mu\text{mol}$ (N=7) から、投与開始12週間後には $3.5 \pm 0.8 \text{ p mol} / \mu\text{mol}$ (N=7) に有意に減少した ($p < 0.05$)。

【0032】また、骨形成の指標とされるBGPの値と骨吸収の指標とされるCre量1mg当たりのDPYR量との比を求めた。その平均値と標準偏差値とを図4に示す。投与前の上記比の値に比べて、投与開始12週間後の比の値は有意に増加した (N=7, $p < 0.07$)。

【0033】実験例4

尿中ピリジノリン（以下「PYR」という。）量に対するIFNの効果

【0034】実験例1の14名のうちの8名について、実験例3のDPYR量の測定と同様にして、PYR量を測定し、同時に測定される尿中Cre量で除して、Cre量1 μmol 当たりの値を求めたところ、上記と同じく有意に減少した (N=8, $p < 0.02$)。その平均値と標準偏差値とを図5に示す。

【0035】また、実験例3と同様に、BGPの値とCre量1mg当たりのPYR量の値との比を求めたところ、実験例3の場合と同じく有意に減少した (N=8, $p < 0.05$)。

【0036】実験例3および4の結果から、IFNによる骨量増加の作用機序が、骨吸収に比して骨形成が相対的に優位になったためであることが判る。

【0037】なお、被験者の肝炎の改善に伴う骨代謝状態の改善も骨量増加の機序として考慮すべきであるが、本実験における被験者の肝炎の程度は、GPT<470 IUと軽度であり、本実験における骨量増加が、IFNによる肝炎改善 (GPT<150 IU) に伴う二次的な骨代謝改善による可能性は極めて少ない。

【0038】IFNの投与は、発熱などの副作用をもたらし、それにより食事の摂取量が低下するが、本実験により、食事摂取量の低下は骨代謝に影響を与えず、逆に骨塩量（骨塩密度）が増加することが明らかとなった。また、IFNの投与経過中、骨面積には有意差が認められなかったのに対して、骨塩量（骨塩密度）は有意に増加したことから、骨塩量（骨塩密度）の増加は、第3腰椎の変形に伴う見かけ上の増加ではなく、真の骨量の増

加と考えられる。

【0039】さらに、骨形成の指標とされる血中のBGPの値に変化がなく、骨吸収の指標であるDPYRおよびPYRの値が徐々に減少傾向を示したことから、IFNによる骨量増加の作用機序は、骨吸収に対して相対的に骨形成が優位になったためと考えられる。

【0040】ところで、カルシトニンなどを投与すると、破骨細胞による骨吸収が抑制されることが知られている。この時、骨形成の指標と考えられる血中のBGPの値が低下することから（辻寿：血液・尿生化学検査、代謝性骨疾患、87～88、羊土社、1989年参照）、骨形成の働きは、投与前に比べて低下していると考えられる。すなわち、一般に、骨吸収を抑制すると、いわゆるカップリングメカニズムを介して、骨形成を低下させる方向に働くことが示唆されている。

【0041】一方、IFNの場合には、骨吸収に対して抑制的に作用するにもかかわらず、血中のBGPの値は変わらなかった。このことは、IFNが骨芽細胞による骨形成に対しても、促進的に作用する可能性を示唆している。このように、IFNが骨形成に対して抑制的に作用せず、かつ骨量が増加することは、新たな知見である。

【0042】さらに、IFNによる骨量の増加が薬剤投与終了後も少なくとも12週間にわたって維持される傾向が認められたことは、新たな知見であり、本発明の製剤が骨塩減少によって生じる骨粗鬆症などの代謝性骨疾患に対して有効な治療剤であることを示すものである。本発明の骨量増加剤による顕著な骨塩量の増加は、それ自体が画期的な増加率を示すものであるとともに、作用の点においても、これまで知られていなかったIFNの特徴を示唆するものであると考えられる。

【0043】

【発明の効果】本発明の骨量増加剤は、骨塩減少によって生じる骨粗鬆症などの代謝性骨疾患の治療用として有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】実験例における骨塩密度の平均値を示す図である。

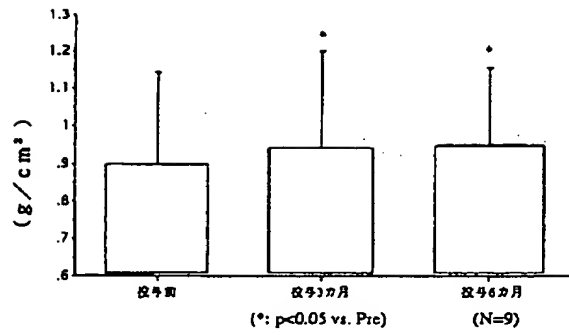
【図2】実験例における骨グラ蛋白（BGP）の平均値を示す図である。

【図3】実験例における尿中クレアチニン（Cre）量1 μmol 当たりの尿中デオキシピリジノリン（DPYR）量の値の平均値を示す図である。

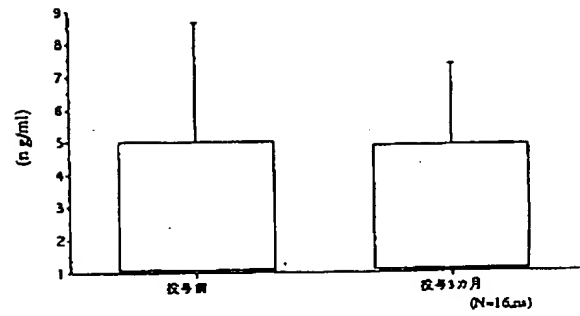
【図4】実験例におけるBGPの値とCre量1mg当たりのDPYR量の値との比の平均値を示す図である。

【図5】実験例におけるCre量1 μmol 当たりの尿中ピリジノリン（PYR）量の値の平均値を示す図である。

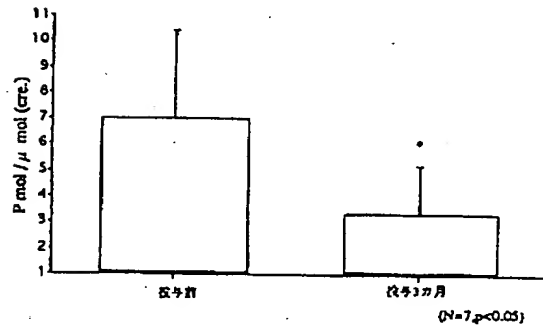
【図 1】



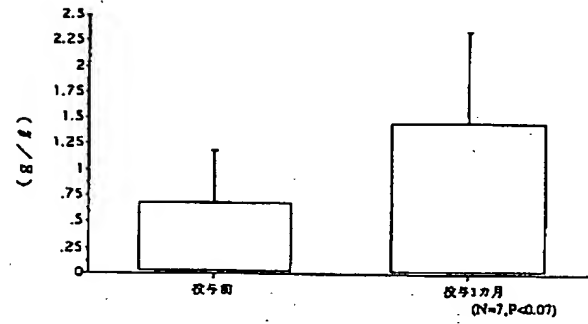
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【図 5】

